

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-048110

(43)Date of publication of application : 20.02.1998

(51)Int.Cl.

G01N 1/28

G01N 27/62

H01J 49/04

(21)Application number : 08-219415

(71)Applicant : SHIMADZU CORP

(22)Date of filing : 31.07.1996

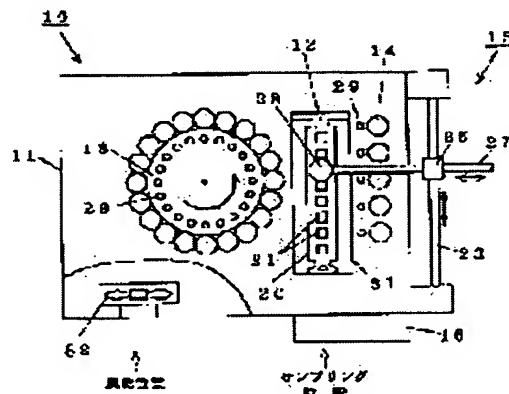
(72)Inventor : KUBO HARUMI

## (54) SAMPLER FOR MALDI-TOF MASS SPECTROMETER

### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a sampler for an MALDI-TOF mass spectrometer constituted so as to easily and certainly placing a large number of samples and to sufficiently mix the matrices and the samples to perform analysis of a good reproducibility.

**SOLUTION:** A slide holder 12 is provided in a housing 11 so as to be movable between a sampling position and an air drying position and a pipette moving mechanism 15 is provided on the side part of the housing 11. A blower 32 is provided at the air drying position within the housing 11. A sample slide 20 is set in the slide holder 12 at the sampling position and matrices and samples are dripped on the sample tray 21 of the sample slide 20 by the pipette moving mechanism 15. When the samples are dripped, inert gas is blown out to the slide holder 12 from below so as to prevent the diffusion of the samples to the peripheries of matrix droplets. Thereafter, the slide holder 12 is moved to the air drying position to be dried by the blower 32.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-48110

(43) 公開日 平成10年(1998) 2月20日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>

G01N 1/28

27/62

H01J 49/04

識別記号

F I

G01N 1/28

27/62

H01J 49/04

I

F

審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平8-219415

(22) 出願日 平成 8 年(1996) 7 月31日

(71) 出願人 000001993

株式会社島津製作所

京都府京都市中京区西ノ京桑原町 1 番地

(72) 発明者 久保 はるみ

京都市中京区西ノ京桑原町 1 番地 株式会

社島津製作所三条工場内

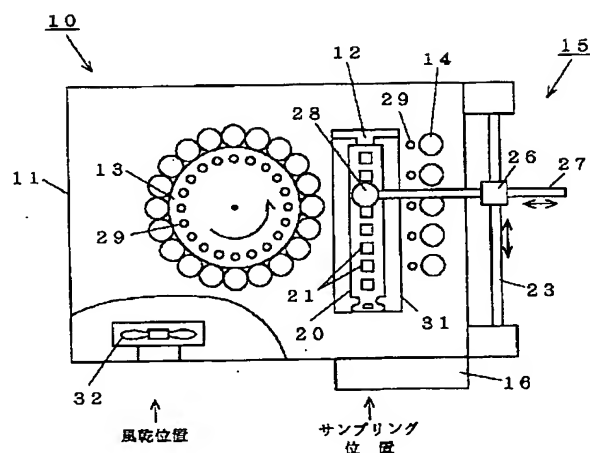
(74) 代理人 弁理士 小林 良平

(54) 【発明の名称】 MALDI-TOF 質量分析装置用サンプル

(57) 【要約】

【課題】 多数のサンプル及びマトリクスを容易且つ確実にサンプルスライド上に載置すると共に、マトリクスとサンプルとが十分に混合され、再現性の良い分析を行なえるようなMALDI-TOF質量分析装置用のサンプルを提供する。

【解決手段】 筐体 11 内にスライドホルダ 12 を、サンプリング位置と風乾位置との間で移動可能に設け、筐体 11 の側部にピペット移動機構 15 を設ける。筐体 11 内の風乾位置には送風器 32 を設ける。サンプリング位置においてスライドホルダ 12 にサンプルスライド 20 をセットし、ピペット移動機構 15 でマトリクス及びサンプルをサンプルスライド 20 のサンプル皿 21 に滴下する。サンプルを滴下する際、スライドホルダ 12 の下方から不活性ガスを吹き出させ、サンプルがマトリクス滴の周囲に拡散しないようにする。その後スライドホルダ 12 を風乾位置に移動させ、送風器 32 で乾燥させる。



## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 複数のサンプル皿が所定位置に設けられたサンプルスライドの各サンプル皿にマトリクス及びサンプルを滴下して乾燥させるMALDI-TOF質量分析装置用のサンプラにおいて、

a) サンプルスライドを移動可能に保持するスライドホルダと、

b) それぞれピペット、吸引・吐出機構及び移動機構を備えたピペット移動手段と、

c) サンプルスライドに対して乾燥用の風を送る風乾手段と、

d) 上記スライドホルダ、ピペット移動手段及び風乾手段の動作を制御する制御手段と、

を備えることを特徴とするMALDI-TOF質量分析装置用サンプラ。

【請求項 2】 ピペット移動手段によりサンプル皿にマトリクス及び／又はサンプルを滴下する際、マトリクス及び／又はサンプルの拡散を防ぐためにサンプルスライドの下方から風を送る拡散防止用送風手段を備えることを特徴とする請求項 1 記載のMALDI-TOF質量分析装置用サンプラ。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、タンパク質、ペプチド等の生体関連物質や合成ポリマ、オリゴマの分析等に多く用いられるMALDI-TOF質量分析装置用のサンプラ（試料調製装置）に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 MALDI-TOF質量分析装置では、試料溶液を予めシナピン酸などのマトリクス溶液に混合し、サンプルスライドと呼ばれる金属板の上に塗布する。又は、試料溶液とマトリクス溶液をサンプルスライド上で混合する。この後、マトリクス溶液及び試料溶液を風乾し、これを真空室の中に挿入して、サンプルスライドとその前方に設けたグリッド電極との間に高電圧を印加しつつマトリクスにレーザを照射する。すると、試料がマトリクスとともに加熱、イオン化され、マトリクスから放出されてグリッド電極により加速される。こうして加速されたイオンの飛行時間を測定することにより、イオンの質量／電荷比を算出することができる。

【0003】 サンプルスライド上には通常、複数の凹部（以下、これをサンプル皿と呼ぶ）が設けられており、分析作業者は各サンプル皿にそれぞれマトリクス及びサンプルを載せて風乾した後、MALDI-TOF質量分析装置の内部のサンプル室にセットする。サンプルスライドをセットした後、MALDI-TOF質量分析装置の運転を開始すると、サンプル室が真空引きされ、サンプルスライド上の複数のサンプルが次々と分析される。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】 サンプル皿は通常 2 × 2 mm程度の小さいものであり、その上に載せるマトリクス及びサンプルの量も通常数マイクロリットル程度と極めて少量である。このような少量のマトリクス及びサンプルをサンプル皿に載せる作業を、従来は分析作業者が手動で行なっていた。すなわち、マイクロピペットを用いて少量のマトリクスを吸引し、所定のサンプル皿にその一部を滴下する。サンプルについても同様に滴下するが、この際、サンプルがマトリクスの液滴上に正しく滴下されないと両者が均一に混合されず、分析の再現性が確保されない。このような微量かつ位置的に正確な滴下作業を多数のサンプルについて繰り返すのは、非常に神経を使う大変な作業である。また、1回の真空引きでできるだけ多数のサンプルを分析する方が効率が良いことから、1枚のサンプルスライドには多数（20個の場合が多い）のサンプル皿が設けられている。これだけ多数のサンプル皿が密接して設けられていると、サンプルを載せる皿を間違えるという事故も生じやすい。

【0005】 また、分析の再現性に関してもう一つの問題が存在する。通常、サンプル皿にはマトリクスを先に滴下し、その後にサンプルを滴下する。この場合、マトリクス又は試料が有機溶媒に溶解されていると、滴下時にサンプル皿若しくはその周辺に広く拡散してしまうことがある。例えば、図 3（a）に示すように最初に滴下したマトリクス 40 の液滴がその表面張力によりサンプル皿 21 上で山を形成している場合でも、次に滴下されるサンプル 41 はこの山の表面を滑り落ちて、ドーナツ状に周囲に広がることもある。もちろん、マトリクス 40 はサンプル 41 と十分混合するように親和性の良いものが選ばれるが、サンプル 41 が有機溶媒に溶解されているときにはその表面張力が小さいため、このような現象が生じやすい。このような状態になると、サンプル 41 とマトリクス 40 が十分に混合されない状態で乾燥され、分析されることになり、再現性が悪化する。

【0006】 本発明はこれらの課題を解決するために成されたものであり、その目的とするところは、多数のサンプル及びマトリクスを容易且つ確実にサンプルスライド上に載置すると共に、マトリクスとサンプルとが十分に混合され、再現性の良い分析を行なえるようなMALDI-TOF質量分析装置用のサンプラを提供することにある。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】 上記課題を解決するために成された本発明は、複数のサンプル皿が所定位置に設けられたサンプルスライドの各サンプル皿にマトリクス及びサンプルを滴下して乾燥させるMALDI-TOF質量分析装置用のサンプラにおいて、

a) サンプルスライドを移動可能に保持するスライドホルダと、

b) それぞれピペット、吸引・吐出機構及び移動機構を備

えたピペット移動手段と、

c) サンプルスライドに対して乾燥用の風を送る風乾手段と、

d) 上記スライドホルダ、ピペット移動手段及び風乾手段の動作を制御する制御手段と、を備えることを特徴としている。

【0008】また更に、ピペット移動手段によりサンプル皿にマトリクス及び／又はサンプルを滴下する際、マトリクス及び／又はサンプルの拡散を防ぐためにサンプルスライドの下方から風を送る拡散防止用送風手段を設けてもよい。

#### 【0009】

【発明の実施の形態及び発明の効果】分析作業者は、サンプルスライドをスライドホルダに取り付け、制御手段の動作を開始させる。制御手段は先ずスライドホルダを所定のサンプリング位置に移動させる。スライドホルダが既にサンプリング位置に在る場合には、この移動動作は必要ない。次に制御手段はピペット移動手段を用いてマトリクスをサンプルスライド上の定められたサンプル皿に滴下し、その後同様にピペット移動手段を用いてサンプルを同じサンプル皿に滴下する。なお、複数のサンプル皿にマトリクスを滴下した後、次いでそれらにサンプルを滴下するようにしてもよい。

【0010】こうして必要なサンプル皿の全てにマトリクスとサンプルを滴下した後、制御手段はスライドホルダを風乾手段の所まで移動させ、風乾手段を動作させる。これにより、サンプル皿上に載置されたマトリクスとサンプルの混合液が乾燥し、サンプルスライドはMALDI-TOF質量分析装置にセットできる状態となる。これらの作業は制御手段により全て自動的に行なわれ、且つ、機械的作業により間違いの無い、正確なサンプルセットが行なわれる。

【0011】拡散防止用送風手段は、スライドホルダの上記サンプリング位置の真下に設けておく。ピペット移動手段により、既にサンプル皿上に滴下されたマトリクス液滴上にサンプルを滴下する際、制御手段はこの拡散防止用送風手段を動作させる。マトリクス液滴上に滴下されるサンプルは、この拡散防止用送風手段が送る風により包まれるため、周辺へ拡がることなく、マトリクスの液滴の上に保持され、マトリクスとの十分な接触の機会が与えられる。これにより、サンプルは均等にマトリクスと混合するようになり、分析の良好な再現性が保証される。なお、マトリクスも有機溶媒に溶解したものをを用いることがあるが、この場合、マトリクスを最初に滴下する際に、マトリクスもサンプル皿上で拡散してしまうことがある。この場合も同様に、マトリクスを滴下する際に拡散防止用送風手段を動作させて包囲風で包囲することが好ましい。これにより、サンプル皿上でのマトリクスの拡散が防止され、後に滴下するサンプルとの混合が良好になる。

#### 【0012】

【実施例】本発明の一実施例であるMALDI-TOF質量分析装置用のサンプラを図1～図3により説明する。本実施例のサンプラ10は、スライドホルダ12が収納される筐体11、筐体11の上部に設けられたサンプル瓶ホルダ13及びマトリクス瓶ホルダ14、筐体の側部に設けられたピペット移動機構15、及び筐体11の別の側部に設けられた制御部16等で構成される。

【0013】本実施例のサンプラ10では、サンプル瓶ホルダ13は回転式、マトリクス瓶ホルダ14は固定式となっているが、これは、サンプル瓶は最大限1個のサンプルスライド20に設けられているサンプル皿21の数だけ用意する必要があるのに対し、マトリクスは通常、少数種で済むことを勘案したものである。

【0014】ピペット移動機構15は、筐体11の側部に、スライドホルダ12の長手方向に平行に（すなわち、サンプルスライド20の長手方向に平行に）設けられたレール23、レール上を走行するベース24、ベース24上に垂直に立設されたカラム25、カラム25を上下に移動可能に設けられたエレベータ26、エレベータ26に移動可能に挿通されたクロスバー27、及びクロスバー27の先端に設けられたピペット部28から成る。ピペット部28には、ピペットノズル29を着脱可能に保持する機構と、装着されたピペットノズル29に液体を吸引及び吐出するための機構とが備えられている。ピペットノズル29は使い捨てとなっており、サンプル瓶ホルダ13及びマトリクス瓶ホルダ14の各瓶の横にはそれぞれのサンプル及びマトリクスに対応するピペットノズル29を置く場所が設けられている。

【0015】スライドホルダ12は筐体11の内部で一方方向（図1及び図2では左右方向）に移動可能となっている。その移動範囲の一方の端部における位置をサンプリング位置、他方の端部における位置を風乾位置と呼ぶ。サンプリング位置の上部の筐体11には、サンプルスライド20を出し入れし、また、マトリクス及びサンプルを滴下するための開口31が設けられている。一方、風乾位置の筐体11の内壁には、マトリクス及びサンプルの混合物を送風乾燥するための送風器32が設けられている。

【0016】サンプリング位置の下方には、サンプル滴下時の拡散防止用の風（包囲風と呼ぶ）を供給する送風ノズル33が設けられている。送風ノズル33はスライドホルダ12の長手方向（図2では紙面垂直方向）に移動可能となっており、可撓性のあるホース及び調圧弁34を介して外部に設けられたガスボンベ35に接続されている。

【0017】以上挙げた回転式サンプル瓶ホルダ13、ピペット移動機構15、スライドホルダ12の移動機構、送風器32、送風ノズル33移動のための機構、調圧弁34等の動作は全て制御部16により制御される。

分析作業者は、サンプルスライド 20 をスライドホルダ 12 にセットし、制御部 16 に設けられた操作パネル上でサンプルスライド 20 の各サンプル皿 21 に載置すべきサンプル及びマトリクスの種類を指定してスタートボタンを押すだけでよく、以後は制御部 16 が所定のプログラムに従って以下のサンプリング及び風乾動作を自動的に行なう。なお、制御部 16 への指令は、パソコンを利用して行なってもよい。

【0018】制御部 16 は、まずピペット移動機構 15 を用いて第 1 のマトリクスに対応するピペットノズル 29 をピペット部 28 の先端に取り付け、第 1 のマトリクスをマトリクス瓶から吸い上げる。そして、ピペットノズル 29 をサンプルスライド 20 の上に移動し、そのマトリクスを用いるサンプル皿 21 に次々と第 1 のマトリクスを所定量づつ滴下してゆく。それが終了した後、ピペットノズル 29 を所定のノズルデポジット（図示せず）上で切り離し、第 2 のマトリクスに対応するピペットノズル 29 を取り付ける。その後は先と同様に第 2 のマトリクスを用いるサンプル皿 21 に第 2 のマトリクスを滴下してゆく。この時、必要であればマトリクス溶液を滴下するサンプル皿 21 の真下に送風ノズル 33 を移動させると共に、調圧弁 34 を開けて送風ノズル 33 から包囲風を吹き出させる。

【0019】こうして指定されたサンプル皿 21 の全てにマトリクスを滴下した後、次にサンプルを同じようにサンプル皿 21 に滴下して行く。このとき制御部 16 は、滴下するサンプル皿 21 の真下に送風ノズル 33 を移動させるとともに、調圧弁 34 を開けて送風ノズル 33 から包囲風を吹き出させる。包囲風は、酸化に敏感なサンプルの場合には窒素、アルゴン等の不活性ガスを用いる。そうでないサンプルの場合には、ポンプを用いて空気を吹き出させてもよい。これにより、図 3 (b) に示すようにサンプル 41 はマトリクス 40 の周囲に拡散することなくマトリクス 40 と十分に接触するようになるため、両者は十分な混合の機会が与えられる。

【0020】こうしてマトリクスとサンプルを全ての指定されたサンプル皿 21 に載置した後、制御部 16 はスライドホルダ 12 を風乾位置に移動させ、送風器 32 を所定時間だけ動作させる。これにより、マトリクスとサンプルの混合物はサンプル皿 21 上で乾燥する。乾燥後、制御部 16 はスライドホルダ 12 をサンプリング位置に戻す。分析作業者はここでサンプルスライド 20 を取り出し、MALDI-TOF 質量分析装置にセットする。

【0021】なお、上記実施例ではピペットノズル 29 を交換することにより 1 台のピペット移動機構 15 だけでサンプルとマトリクスの双方を滴下するようにしたが、サンプルとマトリクスとのそれぞれに移動機構を設け、独立に稼働させることにより迅速なサンプリングを行なうようにしてもよい。

#### 【図面の簡単な説明】

【図 1】 本発明の一実施例である MALDI-TOF 質量分析装置用サンプルの平面図。

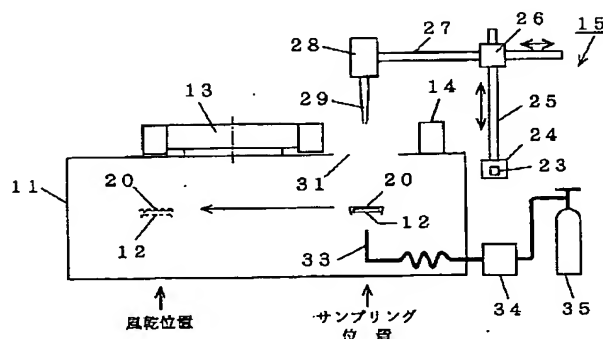
【図 2】 実施例の MALDI-TOF 質量分析装置用サンプルの断面図。

【図 3】 サンプルスライド上へのマトリクス及びサンプルの滴下の際の包囲風の作用を示すための説明図。

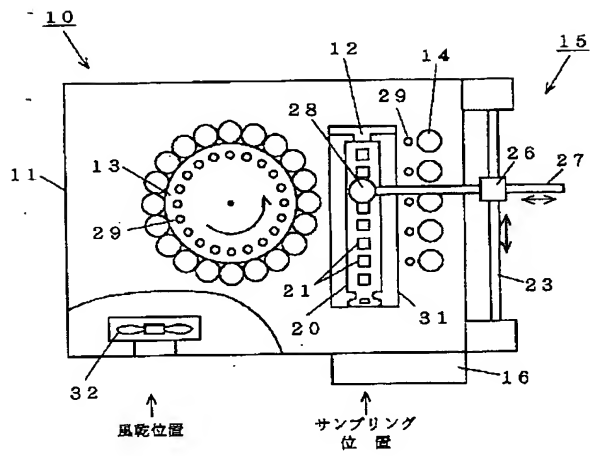
#### 【符号の説明】

- 10…MALDI-TOF 質量分析装置用サンプル
- 11…管体
- 12…スライドホルダ
- 13…サンプル瓶ホルダ
- 14…マトリクス瓶ホルダ
- 15…ピペット移動機構
- 16…制御部
- 20…サンプルスライド
- 21…サンプル皿
- 32…送風器
- 33…送風ノズル

【図 2】



【図 1】



【図 3】

